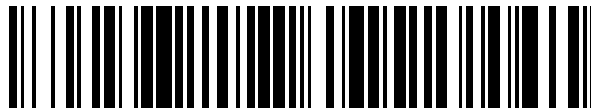


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 640**

51 Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A61F 6/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2009 E 10187686 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2359807**

54 Título: **Anillos intravaginales monolíticos que comprenden progesterona y métodos de fabricación y usos de los mismos**

30 Prioridad:

04.02.2008 US 26115 P

19.12.2008 US 139454 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.01.2018

73 Titular/es:

FERRING B.V. (100.0%)

Polaris Avenue 144

2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

AHMED, SALAH U;

TSAO, JIAXIANG;

MAHASHABDE, ANU y

HARRISON, DIANE D

74 Agente/Representante:

MARTÍN DE LA CUESTA, Alicia María

ES 2 648 640 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Anillos intravaginales monolíticos que comprenden progesterona y métodos de fabricación y usos de los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere anillos intravaginales monolíticos que comprenden progesterona. Los anillos intravaginales comprenden progesterona, un elastómero de polisiloxano y un hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso.

10

Antecedentes de la invención

La progesterona es una hormona esteroidea C-21 y pertenece a una clase de hormonas denominadas progestágenos. Es el principal esteroide que se produce de manera natural, y es un precursor en la biosíntesis de otros esteroides, particularmente glucocorticoides, andrógenos y estrógenos.

15

La progesterona estimula el crecimiento del útero y también estimula varios cambios específicos en el endometrio y miometrio. La progesterona es esencial para el desarrollo de tejido decidual y la diferenciación de tejido epitelial luminal y glandular. También desempeña varios papeles en la gestación, incluyendo hipertrofia mamaria, inhibición de la contractilidad uterina, mantenimiento de la gestación, protección inmunológica del embrión e inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

20

La progesterona se ha usado en el tratamiento de varios trastornos clínicos tales como insuficiencias lúteas, metrorragia disfuncional, endometriosis, carcinoma endometrial, enfermedad benigna de las mamas, preeclampsia y regímenes de fecundación *in vitro*. La fase lútea de un ciclo natural se caracteriza por la formación de un cuerpo lúteo, que secreta hormonas esteroideas, incluyendo progesterona. Tras la fecundación e implantación, el blastocisto en desarrollo secreta gonadotropina coriónica humana ("hCG"), que mantiene el cuerpo lúteo y sus secreciones. La función lútea normal es esencial para mantener el embarazo, y los datos sugieren que la progesterona es necesaria para el mantenimiento de embarazos tempranos. Penzias, A.S., *Fertility and Sterility* 77:318-323 (2002).

25

30

Desafortunadamente, no todas las mujeres en edad reproductiva pueden quedarse embarazadas, o mantener un embarazo; de hecho, de aproximadamente el doce al quince por ciento de las mujeres en edad reproductiva en los Países Unidos han recibido un tratamiento para la infertilidad en algún momento de sus vidas. La tecnología de reproducción asistida ("ART") implica generalmente la extirpación quirúrgica de óvulos de los ovarios de la mujer, fertilizarlos con esperma en el laboratorio, y luego devolverlos o bien al útero de la mujer donante o bien al de otra mujer (Centers for Disease Control, Assisted Reproductive Technology Success Rates, National Summary and Fertility Clinic Reports. U.S. Department of Health and Human Services, 2004). Existen tres tipos de ART: (a) la FVF (fecundación *in vitro*) implica extraer los óvulos, fertilizarlos en el laboratorio, y transferir los embriones resultantes al útero a través del cuello uterino, (b) la GIFT (transferencia intratubárica de gametos) implica colocar óvulos no fecundados y esperma en las trompas de Falopio de la mujer usando un laparoscopio a través de una incisión abdominal, y (c) la ZIFT (transferencia intratubárica de cigotos) implica extraer los óvulos, fertilizarlos en el laboratorio, y usar un laparoscopio para colocar el/los óvulo(s) fecundado(s) en las trompas de Falopio de la mujer.

35

40

La ART también se clasifica adicionalmente según si se usaron los propios óvulos de la mujer (no donante), o los óvulos fueron donados por otra mujer (donante). Además, los embriones usados pueden estar recién fecundados (nuevos), o previamente fecundados, congelados y luego descongelados (congelados). Para muchas mujeres, junto con la ART, deben realizarse etapas para preparar el útero para la implantación, y para continuar el embarazo tras la implantación. Se han desarrollado muchas herramientas para ayudar en este procedimiento.

45

50

A mediados de la década de 1980, se incorporaron agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina ("GnRH") en regímenes de estimulación ovárica y se asociaron con resultados mejorados tras IVF y otras tecnologías de reproducción asistida. Los agonistas de GnRH actúan suprimiendo la hipófisis y evitando picos prematuros de hormona luteinizante endógena ("LH") durante ciclos de IVF, dando tiempo a que un mayor número de ovocitos alcancen la madurez antes de recogerlos así como aumentando el crecimiento folicular. Sin embargo, los agonistas de GnRH inhiben los cuerpos lúteos en estos ciclos y pueden crear una insuficiencia lútea yatrógena.

55

El uso de un agonista de GnRH provoca la supresión de la secreción de LH hipofisaria durante hasta 10 días tras la última dosis y la función hipofisaria puede no regresar completamente hasta 2-3 semanas después del final de la terapia. Sin esta señal de LH, el cuerpo lúteo puede ser disfuncional, y la posterior secreción de progesterona y estrógeno puede ser anómala, comprometiendo la receptividad endometrial, y conduciendo potencialmente a tasas de implantación y embarazo disminuidas. Pritts *et al.*, *Human Reproduction* 17:2287-2299 (2002).

60

Se han usado diversas hormonas, incluyendo estrógenos, progesterona y hCG, durante la fase lútea y más allá en ciclos de FVT para apoyo de la fase lútea. Un metaanálisis de 1994 mostró que el uso de hCG o progesterona condujo a tasas de embarazo significativamente más altas que con placebo. Soliman *et al.*, *Fertility and Sterility*

65

61:1068-76 (1994). La progesterona en numerosas formas (oral, vaginal, intramuscular ("IM")) se considera que es el agente de elección porque hCG se asocia con un riesgo más alto de síndrome de hiperestimulación ovárica ("OHSS"), un padecimiento potencialmente mortal asociado con un aumento del riesgo de tromboembolia.

5 La mayoría de los protocolos de tratamiento recomiendan el uso de progesterona a lo largo de todo el primer trimestre de embarazo, puesto que se ha demostrado actividad del cuerpo lúteo hasta la semana 10 de embarazo, aunque puede no ser necesaria la complementación con progesterona que continúa más allá de una prueba de embarazo en suero positiva. El objetivo de la complementación con progesterona es, por tanto, ayudar a un cuerpo lúteo que puede haberse visto comprometido durante la inducción de la ovulación o recuperación de ovocitos.

10 Están disponibles preparaciones de progesterona orales, IM e intravaginales. Las formulaciones orales parecen ser inferiores para el apoyo lúteo. Los niveles de progesterona en suero son los más altos con la administración IM, pero debido al efecto de primer paso uterino con la administración IM, la administración vaginal da como resultado niveles de progesterona en el endometrio más altos. Bulletti *et al*, Human Reproduction 12:1073-9 (1997).

15 La progesterona IM (50-100 mg al día) se usa ampliamente, pero requiere inyecciones diarias y es dolorosa, incómoda e inconveniente para las pacientes; algunas pacientes pueden incluso desarrollar un absceso estéril o una respuesta alérgica al vehículo de aceite. Toner J.P., Human Reproduction 15 sup. 1: 166-71 (2000). El gel de progesterona vaginal (Crinone®/Prochieve® al 8%; Columbia Laboratories, Livingston, N.J.) es menos doloroso y más fácil de usar que IM, pero también requiere dosificación diaria, puede ser engorroso, y debido a las posibles fugas, puede no proporcionar una dosis completa con cada aplicación. Crinone es un gel vaginal bioadhesivo que contiene progesterona micronizada en un sistema de emulsión. El vehículo portador es una emulsión de aceite en agua que contiene el polímero hinchable en agua, pero insoluble, policarbofilo.

25 El uso de un óvulo vaginal con progesterona (Endometrin®) 3 veces al día se ha aprobado recientemente por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos ("FDA") para ayudar a la implantación del embrión y el embarazo temprano mediante complementación de la función del cuerpo lúteo como parte de un programa de tratamiento de ART para mujeres estériles. Además, se ha notificado el uso vaginal múltiples veces al día de cápsulas de progesterona micronizada y se usa clínicamente, pero el reemplazo o la complementación de la fase lútea no es una indicación aprobada por la FDA para este producto.

30 Hay también información publicada que compara un anillo de progesterona vaginal con la progesterona IM para su uso en tanto FVF como donación de ovocitos. Zegers-Hochschild *et al*, Human Reproduction 15:2093-2097 (2000).

35 Se estudian dispositivos intravaginales para la administración de progesterona y/o dispositivos intravaginales que comprenden elastómeros de polisiloxano en las patentes estadounidenses n^{os} 3.545.439; 3.854.480; 4.012.496; 5.398.698; 5.869.081; 6.103.256; 6.056.976; y 6.063.395, así como en Dragonas *et al.*, European Journal of Medical Research 12:264-267.

40 **Breve resumen de la invención**

La presente invención se refiere a un anillo intravaginal monolítico que comprende (a) del 5% al 40% en peso de progesterona, (b) del 55% al 90% en peso de elastómero de polisiloxano, y (c) del 0,1% al 10% en peso de un hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso, en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero.

La presente invención se refiere a un anillo intravaginal monolítico que comprende (a) del 5% al 40% en peso de progesterona, (b) del 55% al 90% en peso de elastómero de polisiloxano, y (c) del 0,1% al 10% en peso de un aceite farmacéuticamente aceptable, en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero.

50 En algunas realizaciones, la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero de polisiloxano.

En algunas realizaciones, el elastómero de polisiloxano es un elastómero de diorganopolisiloxano. El elastómero de diorganopolisiloxano puede ser un elastómero de dimetilpolisiloxano. El elastómero de dimetilpolisiloxano puede comprender además un agente de reticulación de dimetilhidrogenopolisiloxano.

55 En algunas realizaciones, el hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso está presente en una concentración del 0,1% al 10% en peso total del anillo.

60 En algunas realizaciones, el hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso se selecciona de aceite mineral, aceite de silicona y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso es aceite mineral.

65 En algunas realizaciones, la progesterona está presente en una concentración del 15% al 30% en peso total del anillo.

En algunas realizaciones, la progesterona se libera a una velocidad constante durante de 1 día a 14 días. En algunas realizaciones, la progesterona se libera a una velocidad constante durante de 1 día a 10 días. En algunas realizaciones, la progesterona se libera a una velocidad constante durante de 1 día a 7 días.

5 En algunas realizaciones, la progesterona se libera del anillo intravaginal monolítico a una velocidad constante durante hasta 10 días tras la administración a la paciente. En algunas realizaciones, la progesterona se libera del anillo intravaginal monolítico a una velocidad constante durante hasta 14 días tras la administración a la paciente. En algunas realizaciones, la progesterona se libera del anillo intravaginal monolítico a una velocidad constante durante hasta 18 días tras la administración a la paciente.

10 En algunas realizaciones, el polisiloxano está bloqueado en los extremos con vinilo. En algunas realizaciones, el polisiloxano es dimetilpolisiloxano.

15 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además mezclar un segundo polisiloxano en la mezcla homogénea antes de colocarla en el molde. En algunas realizaciones, el segundo polisiloxano es un agente de reticulación. En algunas realizaciones, el agente de reticulación es dimetilmethylhidrogenopolisiloxano.

En algunas realizaciones, la colocación de la mezcla homogénea es mediante inyección.

20 En algunas realizaciones, la progesterona se libera del anillo intravaginal a de 10 mg/día a 40 mg/día *in vivo*. En algunas realizaciones, la progesterona se libera del anillo intravaginal a de 10 mg/día a 30 mg/día *in vivo*. En algunas realizaciones, la progesterona se libera del anillo intravaginal a de 15 mg/día a 25 mg/día *in vivo*.

25 En algunas realizaciones, el anillo intravaginal se reemplaza después de 14 días tras la administración a la paciente. En algunas realizaciones, el anillo intravaginal se reemplaza después de 7 días tras la administración a la paciente.

Breve descripción de las figuras

30 La figura 1 representa una vista desde arriba de un anillo intravaginal monolítico de la presente invención.

La figura 2 representa un diagrama de flujo del procedimiento que representa un procedimiento para preparar anillos intravaginales monolíticos de la presente invención.

35 La figura 3 muestra una comparación de los niveles de estradiol en suero medios en los grupos de tratamiento tras la administración de un anillo intravaginal de progesterona de la presente invención o un gel vaginal de progesterona.

40 La figura 4 muestra una comparación de los niveles de progesterona en suero medio en los grupos de tratamiento tras la administración de un anillo intravaginal de progesterona de la presente invención o un gel vaginal de progesterona.

La figura 5 muestra los datos y el perfil de disolución *in vitro* de un anillo intravaginal de progesterona de la presente invención.

45 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere anillos intravaginales monolíticos que comprenden progesterona. Los anillos intravaginales comprenden progesterona, un elastómero de polisiloxano, y un hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso.

50 A lo largo de toda la presente divulgación, todas las expresiones de porcentaje, razón y similares son “en peso” a menos que se indique lo contrario. Tal como se usa en el presente documento, “en peso” es sinónimo del término “en masa”, e indica que una razón o porcentaje definido en el presente documento se realiza según el peso en vez de volumen, grosor o alguna otra medida.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente”, cuando se usa junto con un porcentaje u otra cantidad numérica, significa más o menos el 10% de ese porcentaje u otra cantidad numérica. Por ejemplo, el término “aproximadamente el 80%”, abarcaría el 80% más o menos el 8%.

60 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de la composición farmacéutica (es decir, progesterona) que trata un padecimiento, trastorno o enfermedad en una paciente. La dosificación terapéutica precisa de progesterona necesaria para que sea terapéuticamente eficaz puede variar entre pacientes (por ejemplo, debido a la edad, peso corporal, sexo, padecimiento de la paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno o enfermedad que va a tratarse, y similares). Por tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz no siempre puede especificarse de antemano, pero puede determinarla un profesional sanitario, por ejemplo, por un médico usando ajuste de la dosis. También pueden determinarse cantidades de dosificación apropiadas mediante experimentación

de rutina con modelos animales.

Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren ambos a tratamiento terapéutico y medidas profilácticas o preventivas, en el que el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un padecimiento, trastorno o enfermedad fisiológicos no deseados, u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas; disminución del grado del padecimiento, trastorno o enfermedad; estado estabilizado (es decir, que no empeora) de un padecimiento, trastorno o enfermedad; retraso en el inicio o ralentización del avance de un padecimiento, trastorno o enfermedad; mejora del estado de padecimiento, trastorno o enfermedad, ya sea detectable o indetectable; o potenciación o mejoría de un padecimiento, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye provocar una respuesta clínicamente significativa, sin niveles excesivos de efectos secundarios.

El término “insuficiencia lútea” se refiere a una alteración en el ciclo menstrual femenino normal. La insuficiencia se produce cuando el cuerpo femenino no produce suficiente hormona progesterona. Esto da como resultado un retraso en el desarrollo del revestimiento del útero (endometrio) durante la fase lútea. La fase lútea se define como el tiempo entre la ovulación y el inicio del siguiente ciclo menstrual. Las insuficiencias lúteas pueden dar como resultado la capacidad de mantener un embarazo, por lo que el revestimiento uterino empieza a descomponerse, ocasionando sangrado menstrual y provocando un aborto.

El anillo intravaginal monolítico de la presente invención puede ser útil como parte de un tratamiento de tecnología de reproducción asistida (ART) para mujeres estériles con deficiencia de progesterona. El anillo intravaginal monolítico de la presente invención puede ser útil para el reemplazo o la complementación de la fase lútea, por ejemplo, ayuda lútea parcial para la fecundación *in vitro* o ayuda lútea completa para la donación de ovocitos. El anillo intravaginal monolítico de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento de la amenorrea secundaria.

El término “anillo intravaginal monolítico” se refiere a un anillo que es un anillo de matriz, en el que el anillo de matriz no comprende una membrana o pared que encierra un reservorio.

El anillo intravaginal proporciona la administración o aplicación de un principio activo al tracto vaginal y/o genitourinario de una paciente, incluyendo, por ejemplo, la vagina, el cuello uterino o el útero de una mujer. En algunas realizaciones, el anillo intravaginal es de forma anular. Tal como se usa en el presente documento, “anular” se refiere a una forma de, que se refiere a, o que forma un anillo. Las formas anulares adecuadas para su uso con la presente invención incluyen un anillo, un óvalo, una elipse, un toroide, y similares.

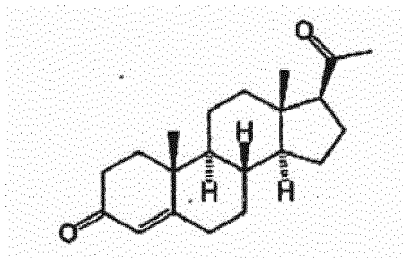
El anillo intravaginal de la presente invención puede ser flexible. Tal como se usa en el presente documento, “flexible” se refiere a la capacidad de un sólido o semisólido para doblarse o soportar tensión y deformación sin dañarse o romperse. Por ejemplo, el anillo intravaginal de la presente invención puede deformarse o doblarse, tal como, por ejemplo, usando presión de los dedos (por ejemplo, aplicando presión desde los lados externos opuestos del dispositivo usando los dedos), y tras la retirada de la presión, volver a su forma original. Las propiedades flexibles del anillo intravaginal de la presente invención son útiles para aumentar la comodidad de la usuaria, y también para facilitar la administración al tracto vaginal y/o retirada del dispositivo del tracto vaginal.

El anillo intravaginal de la presente invención puede ser de cualquier tamaño adecuado para su colocación en un tracto vaginal. En algunas realizaciones, el diámetro exterior del anillo es de 35 mm a 65 mm, de 40 mm a 60 mm, o de 45 mm a 55 mm. En algunas realizaciones, el diámetro exterior del anillo es de 55 mm. Tal como se usa en el presente documento, un “diámetro exterior” se refiere a cualquier segmento de línea recta que pasa a través del centro del anillo y cuyos extremos se hallan en el perímetro externo del anillo, véase, por ejemplo, la figura 1.

En algunas realizaciones, el diámetro interior del anillo es de 25 mm a 45 mm, o de 30 mm a 40 mm. En algunas realizaciones, el diámetro interior del anillo es de 38 mm. Tal como se usa en el presente documento, un “diámetro interior” se refiere a cualquier segmento de línea recta que pasa a través del centro del anillo y cuyos extremos se hallan en el perímetro interno del anillo, véase, por ejemplo, la figura 1.

En algunas realizaciones, el diámetro de sección transversal del anillo es de 5 mm a 15 mm, o de 7 mm a 10 mm. En algunas realizaciones, el diámetro de sección transversal es de 8,5 mm. Tal como se usa en el presente documento, un “diámetro de sección transversal” se refiere a cualquier segmento de línea recta cuyos extremos se hallan en el perímetro interno y externo del anillo, véase, por ejemplo, la figura 1.

En algunas realizaciones, el anillo intravaginal monolítico de la presente invención comprende progesterona (pregn-4-en-3,20-diona), tal como se ilustra en la fórmula I.



Fórmula I

5 En algunas realizaciones, la progesterona puede estar micronizada. Tal como se usa en el presente documento, "micronizada" se refiere a partículas de una composición que se han reducido a tamaño micrométrico.

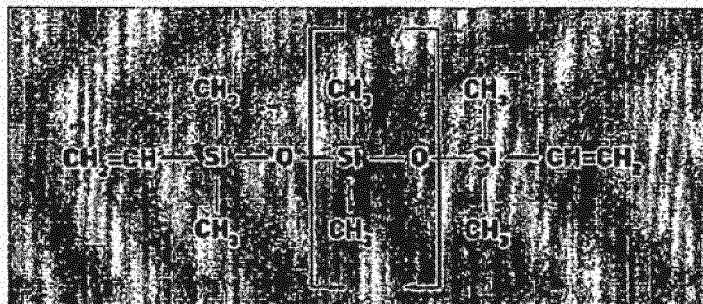
10 Tal como se usa en el presente documento, el término "tamaño de partícula" se refiere al diámetro de partícula. El tamaño de partícula y la distribución de tamaño de partícula pueden medirse usando, por ejemplo, un analizador de tamaño de partícula Hyac/Royco, un analizador de tamaño de partícula de Malvern, un analizador de tamaño de partícula por difracción láser de Beckman Coulter, un analizador de tamaño de partícula por difracción láser de Shimadzu, o cualquier otro aparato o técnica de medición del tamaño de partícula conocido por los expertos habituales en la técnica. Tal como se usa en el presente documento, el término "diámetro de partícula" se refiere a una medición volumétrica basada en una forma esférica aproximada de una partícula. La presente invención también puede comprender partículas semiesféricas, elipsoidales o cilíndricas sin limitación. Además de abarcar 15 partículas de progesterona de un tamaño dado, la presente invención también se refiere a composiciones en las que la distribución de tamaños de partículas de progesterona y excipientes está controlada. Tal como se usa en el presente documento, una "distribución" se refiere al número o concentración (es decir, porcentaje) de partículas que tienen un determinado tamaño, o intervalo de tamaños, dentro de un grupo, lote o forma de dosificación dado de la presente invención.

20 Los materiales usados en el anillo intravaginal de la presente invención son adecuados para su colocación en el tracto vaginal, es decir, no son tóxicos y pueden ser además no absorbibles en la paciente. En algunas realizaciones, los materiales son compatibles con un principio activo. En algunas realizaciones, los materiales pueden ser capaces de conformarse de manera adecuada para administración intravaginal.

25 En algunas realizaciones, el anillo intravaginal comprende un material de polímero que es un elastómero, por ejemplo, un elastómero termoendurecible, incluyendo, por ejemplo, un copolímero de silicona (tipo termoendurecible). Por ejemplo, el anillo intravaginal de la presente invención puede producirse usando polímeros de silicona que pueden incluir diversos catalizadores o agentes de reticulación. Tales compuestos de silicona, catalizadores y agentes de reticulación se conocen en el técnica, véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 30 4.888.074. Una composición de silicona puede incluir cualquier compuesto de organosilicona que pueda reticularse, con o sin la presencia de agentes de reticulación.

35 Tal como se usa en el presente documento, un "elastómero", se refiere a una red de polímero amorfa formada cuando un polímero o una mezcla de polímeros se somete a reticulación. Cada polímero está compuesto por unidades monoméricas, que se unen entre sí para formar el polímero. Las unidades monoméricas pueden comprender carbono, hidrógeno, oxígeno, silicio, halógeno, o una combinación de los mismos.

40 En algunas realizaciones, el anillo intravaginal comprende un polisiloxano. Tal como se usa en el presente documento, un "polisiloxano" se refiere a cualquiera de diversos compuestos que contienen átomos de silicio y oxígeno alternos en una disposición o bien lineal o bien cíclica habitualmente con uno o dos grupos orgánicos unidos a cada átomo de silicio. Por ejemplo, los polisiloxanos incluyen polisiloxano sustituido, y diorganopolisiloxanos tales como diarilpolisiloxanos y dialquylpolisiloxanos; un ejemplo de los últimos es dimetilpolisiloxano, tal como se ilustra en la fórmula II.



Fórmula II

5 Tales polímeros de dimetilpolisiloxano pueden termoendurecerse para dar el elastómero correspondiente mediante vulcanización con catalizadores de curado de peróxido, por ejemplo, peróxido benzoilo o peróxido de di-p-clorobenzoilo a temperaturas de 200°C y requiriendo calor adición tras el tratamiento tal como se describe en las patentes estadounidenses n^{os} 2.541.137; 2.723.966; 2.863.846; 2.890.188; y 3.022.951.

10 Un ejemplo de una composición de dimetilpolisiloxano de dos componentes, que se cataliza mediante platino a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada y que puede reticularse, es MED-4840 (NuSil Technology LLC, Carpinteria, CA). En algunas realizaciones de la presente invención, un anillo intravaginal monolítico puede comprender progesterona, aceite mineral y elastómero MED-4840. El elastómero MED-4840 está compuesto por dos partes, parte A y parte B. La composición química de la parte A de MED-4840 comprende polímero de dimetilpolisiloxano con extremos bloqueados con vinilo, sílice pirogénica (no cristalina) tratada con trimetilsililo y un complejo de platino-silicona. La composición química de la parte B de MED-4840 comprende un polímero de dimetilpolisiloxano con extremos bloqueados con vinilo, sílice pirogénica (no cristalina) tratada con trimetilsililo, dimetilmethylhidrogenopolisiloxano y 2-metil-3-butin-2-ol. La forma A y la forma B se someten a reticulación para formar un elastómero de dimetilpolisiloxano.

20 En algunas realizaciones de la presente invención, el elastómero de polisiloxano es un elastómero de diorganopolisiloxano. En algunas realizaciones, el diorganoelastómero de polisiloxano es elastómero de dimetilpolisiloxano. En algunas realizaciones, el elastómero de dimetilpolisiloxano comprende además un agente de reticulación de dimetilmethylhidrogenopolisiloxano. En algunas realizaciones de la presente invención, el elastómero de polisiloxano es MED-4840.

25 En algunas realizaciones, el elastómero de polisiloxano está presente en una concentración del 55% al 90% en peso total del anillo. En algunas realizaciones, el elastómero de polisiloxano está presente en una concentración del 60% al 80% en peso total del anillo, o del 65% al 75% en peso total del anillo.

30 En algunas realizaciones, el anillo intravaginal monolítico comprende un hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso. Los ésteres de glicerol de un ácido graso pueden ser monoésteres, diésteres, triésteres y mezclas de los mismos. Los ésteres de glicerol de ácido graso pueden ser de origen natural o sintético. En algunas realizaciones, el anillo intravaginal monolítico comprende un aceite farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones el aceite puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral. En algunas realizaciones, el aceite puede ser aceite de oliva, aceite de cacahuete, lanolina, aceite de silicona, aceite mineral, ácidos grasos de glicerina o combinaciones de los mismos.

35 En algunas realizaciones, el hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso está presente en una concentración del 0,1% al 10% en peso total del anillo. En algunas realizaciones el hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso está presente en una concentración del 1% al 6% en peso total del anillo. En algunas realizaciones de la presente invención, el hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso es aceite mineral.

40 En algunas realizaciones, la progesterona se dispersa de manera sustancialmente homogénea en el anillo intravaginal. Tal como se usa en el presente documento, "homogéneo" se refiere a una composición, por ejemplo, el anillo intravaginal, que tienen una distribución de componentes sustancialmente uniforme en todas partes (es decir, un anillo intravaginal de la presente invención no tiene un gradiente de composición, o una estructura de múltiples láminas).

45 En algunas realizaciones, la progesterona está presente en una concentración del 1% al 60% en peso total del anillo, en una concentración del 10% al 40% en peso total del anillo, en una concentración del 15% al 30% en peso total del anillo, o en una concentración del 20% al 25% en peso total del anillo.

50 En algunas realizaciones, los anillos intravaginales de la presente invención liberan de 10 mg a 50 mg de progesterona/día *in vitro*, de 10 mg a 40 mg de progesterona/día *in vitro*, de 10 mg a 30 mg de progesterona/día *in vitro*, o de 10 mg a 20 mg de progesterona/día *in vitro*.

55 En algunas realizaciones, los anillos intravaginales liberan de 14 mg a 28 mg de progesterona/día *in vitro*, de 16 mg a 25 mg de progesterona/día *in vitro*, o de 18 mg a 22 mg de progesterona/día *in vitro*. En algunas realizaciones, el anillo intravaginal libera 16 mg de progesterona/día *in vitro*. En algunas realizaciones, el anillo intravaginal libera 19 mg de progesterona/ día *in vitro*.

60 En algunas realizaciones, los anillos intravaginales liberan de 25 mg a 50 mg de progesterona/día *in vitro*, de 25 mg a 40 mg de progesterona/día *in vitro*, de 30 mg a 40 mg de progesterona/día *in vitro*, o de 32 mg a 36 mg de progesterona/día *in vitro*.

65 Tal como se usa en el presente documento, la "velocidad de liberación" se refiere a una cantidad o concentración de

agente activo que se libera del anillo intravaginal a lo largo de un periodo de tiempo definido. La velocidad de liberación puede medirse *in vitro* colocando el anillo en un agitador orbital a 50 rpm que contiene 250 ml de SDS 0,008 M a 37°C. El agente activo puede someterse a ensayo mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante HPLC.

5 Los anillos intravaginales de la presente invención pueden liberar de 10 mg a 40 mg de progesterona/día *in vivo*, de 10 mg a 30 mg de progesterona/día *in vivo*, de 10 mg a 25 mg de progesterona/día *in vivo*, de 12 mg a 25 mg de progesterona/día *in vivo*, de 15 mg a 25 mg de progesterona/día *in vivo*, de 16 mg a 24 mg de progesterona/día *in vivo*, de 17 mg a 22 mg de progesterona/día *in vivo*, o de 18 mg a 22 mg de progesterona/día *in vivo*.

10 En algunas realizaciones, la progesterona se libera del anillo intravaginal a una velocidad constante durante hasta 18 días tras la administración a una paciente, durante hasta 14 días tras la administración a una paciente, durante hasta 7 días tras la administración a una paciente, o durante hasta 4 días tras la administración a una paciente.

15 En algunas realizaciones, tras el primer día de administración a una paciente, la progesterona se libera a una velocidad constante durante hasta 17 días adicionales, durante hasta 13 días adicionales, durante hasta 6 días adicionales, o durante hasta 3 días adicionales tras la administración.

20 Tal como se usa en el presente documento, una "velocidad constante" es una velocidad de liberación que no varía en una cantidad mayor del 70% de la cantidad de progesterona liberada *in vivo* al día, en una cantidad mayor del 60% de la cantidad de progesterona liberada *in vivo* al día, en una cantidad mayor del 50% de la cantidad de progesterona liberada *in vivo* al día, en una cantidad mayor del 40% de la cantidad de progesterona liberada *in vivo* al día, en una cantidad mayor del 30% de la cantidad de progesterona liberada *in vivo* al día, en una cantidad mayor del 20% de la cantidad de progesterona liberada *in vivo* al día, en una cantidad mayor del 10% de la cantidad de progesterona liberada *in vivo* al día, o en una cantidad mayor del 5% de la cantidad de progesterona liberada *in vivo* al día.

25 En algunas realizaciones, la velocidad constante abarca una velocidad de liberación *in vivo* de 15 mg/día a 25 mg/día, de 16 mg/día a 24 mg/día, de 17 mg/día a 22 mg/día o de 18 mg/día a 20 mg/día. En algunas realizaciones, la velocidad constante abarca una velocidad de liberación de 12 mg/día a 16 mg/día, de 12 mg/día a 15 mg/día, de 12 mg/día a 14 mg/día o de 12 mg/día a 13 mg/día. En algunas realizaciones, la velocidad constante abarca de 13 mg/día a 18 mg/día, de 13 mg/día a 17 mg/día, de 13 mg/día a 16 mg/día, de 13 mg/día a 15 mg/día o de 13 mg/día a 14 mg/día. En algunas realizaciones, la velocidad constante abarca de 11 mg/día a 15 mg/día, de 11 mg/día a 14 mg/día, de 11 mg/día a 13 mg/día o de 11 mg/día a 12 mg/día.

30 En algunas realizaciones, los niveles de progesterona en suero se mantienen a lo largo de un nivel relativamente constante. En algunas realizaciones, los niveles de progesterona en suero se mantienen a de 1 ng/ml a 10 ng/ml, de 2 ng/ml a 8 ng/ml, de 2 ng/ml a 7 ng/ml, de 2 ng/ml a 6 ng/ml, de 3 ng/ml a 6 ng/ml, de 4 ng/ml a 6 ng/ml o de 5 ng/ml a 6 ng/ml.

35 En algunas realizaciones, los niveles de progesterona en suero se mantienen a de 4 ng/ml a 10 ng/ml, de 4 ng/ml a 9 ng/ml, de 5 ng/ml a 8 ng/ml o de 6 ng/ml a 8 ng/ml.

40 En algunas realizaciones, los niveles de progesterona en suero se mantienen por debajo de 7 ng/ml, por debajo de 6 ng/ml, por debajo de 5 ng/ml, por debajo de 4 ng/ml, por debajo de 3 ng/ml, por debajo de 2 ng/ml o por debajo de 1 ng/ml.

45 En algunas realizaciones, estos niveles de progesterona en suero se mantienen de desde 1 día hasta 18 días tras la administración a una paciente, desde 1 día hasta 14 días tras la administración a una paciente, desde 1 día hasta 10 días tras la administración a una paciente, desde 1 día hasta 7 días tras la administración a una paciente o desde 1 día hasta 4 días tras la administración a una paciente. En algunas realizaciones, estos niveles de progesterona en suero se mantienen de desde 2 días hasta 18 días tras la administración a una paciente, desde 2 días hasta 14 días tras la administración a una paciente, desde 2 días hasta 7 días tras la administración a una paciente, o desde 2 días hasta 4 días tras la administración a una paciente.

50 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un anillo intravaginal monolítico que comprende del 5% al 40% en peso de progesterona, del 55% al 90% en peso de elastómero de polisiloxano, y del 0,1% al 10% en peso de un hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso, en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero.

55 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un anillo intravaginal monolítico que comprende del 5% al 40% en peso de progesterona, del 55% al 90% en peso de elastómero de dimetilpolisiloxano, y del 0,1% al 10% en peso de aceite mineral, en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero.

60 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un anillo intravaginal monolítico que comprende del 10% al 30% en peso de progesterona, del 60% al 80% en peso de elastómero de polisiloxano, y del 1% al 8% en peso de

un hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso, en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero.

5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un anillo intravaginal monolítico que comprende del 10% al 30% en peso de progesterona, del 60% al 80% en peso de elastómero de dimetilpolisiloxano, y del 1% al 8% en peso de un aceite mineral, en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero.

10 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un anillo intravaginal monolítico que comprende del 20% al 25% en peso de progesterona, del 65% al 75% en peso de elastómero de polisiloxano, y del 1% al 6% en peso de un hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso, en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero.

15 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un anillo intravaginal monolítico que comprende del 20% al 25% en peso de progesterona, del 65% al 75% en peso de elastómero de dimetilpolisiloxano, y del 1% al 6% en peso de un aceite mineral, en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero, y en el que la progesterona se libera del anillo intravaginal monolítico durante 18 días tras la administración a la paciente.

20 En algunas realizaciones, el molde se cura a de 60°C a 180°C, de 70°C a 150°C, de 80°C a 120°C, o de 85°C a 95°C. En algunas realizaciones, el anillo se cura fuera del molde. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además mezclar un segundo polisiloxano en la mezcla homogénea antes de colocarla en el molde. En algunas realizaciones, el segundo polisiloxano es un agente de reticulación. En algunas realizaciones, el agente de reticulación es dimetilmethylhidrogenopolisiloxano. En algunas realizaciones, la colocación de la mezcla homogénea en el molde es mediante inyección.

25 En algunas realizaciones, la razón de progesterona con respecto a elastómero es de 1:1 a 1:10, de 1:1 a 1:8, de 1:1 a 1:6, de 1:1 a 1:4 o de 1:2 a 1:5.

30 En algunas realizaciones, la razón de progesterona con respecto a hidrocarburo o ésteres de glicerol de un ácido graso es de 1:0,1 a 1:100, de 1:0,1 a 1:50, de 1:0,1 a 1:25, de 1:0,1 a 1:10 o de 1:0,1 a 1:1.

35 En algunas realizaciones, el anillo intravaginal se reemplaza por un nuevo anillo después de 18 días tras la administración a la paciente, después de 14 días tras la administración a la paciente, después de 10 días tras la administración a la paciente, después de 7 días tras la administración a la paciente, después de 5 días tras la administración a la paciente, después de 4 días tras la administración a la paciente, después de 3 días tras la administración a la paciente o después de 2 días tras la administración a la paciente. Según la presente invención, el anillo intravaginal no se mantiene más de 20 días antes de que se reemplace por un nuevo anillo.

40 El anillo intravaginal puede administrarse de uno a siete días antes de la transferencia embrionaria, de dos a seis días antes de la transferencia embrionaria, de dos a cinco días antes de la transferencia embrionaria, o de tres a cuatro días antes de la transferencia embrionaria. La administración del anillo intravaginal puede complementarse mediante administración de otras hormonas, por ejemplo administración oral de estradiol.

45 En algunas realizaciones, la progesterona se administra por medio del anillo intravaginal de la presente invención durante 10 semanas, durante 8 semanas, durante 6 semanas, durante 4 semanas, durante 2 semanas o durante 1 semana.

50 Los siguientes ejemplos son solamente con fines de ilustración de la invención y no se pretende en modo alguno que limiten el alcance de la presente invención. Por tanto, le resultará fácilmente evidente a un experto en la técnica que pueden realizarse sustituciones y modificaciones variables en la invención dada a conocer en el presente documento sin apartarse del alcance y espíritu de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

55 La figura 2 representa un diagrama de flujo del procedimiento que representa un procedimiento para preparar un anillo intravaginal monolítico de la presente invención. Se combinaron progesterona micronizada, parte A del elastómero MED-4840 y aceite mineral para formar una mezcla homogénea ("la mezcla de parte A"). Se combinaron progesterona micronizada, parte B del elastómero MED-4840 y aceite mineral para formar una segunda mezcla homogénea ("la mezcla de parte B").

65 La mezcla de parte A se preparó colocando el 20% (en peso del producto final) de progesterona micronizada, el 75% (en peso del producto final) de polisiloxano de parte A de MED-4840 y el 5% (en peso del producto final) de aceite mineral en una mezcladora DPM-4 de Ross (mezcladora y dispensadora planetaria doble de Ross suministrada por Charles Ross & Son, Hauppauge, NY), en la que se mezclaron y desgasificaron los componentes a vacío durante 30 minutos. Se transfirió entonces la mezcla de parte A a cartuchos desechables pesados previamente.

5 La mezcla de parte B se preparó colocando el 20% (en peso del producto final) de progesterona micronizada, el 75% (en peso del producto final) de polisiloxano de parte B de MED-4840 y el 5% (en peso del producto final) de aceite mineral en una mezcladora DPM-4 de Ross, en la que se mezclaron y desgasificaron los componentes a vacío durante 30 minutos. Se transfirió entonces la mezcla de parte B a cartuchos desechables pesados previamente.

10 Entonces se colocaron los cartuchos de mezcla de parte A y mezcla de parte B en bombas separadas de una máquina de moldeo por inyección P20LS de Gluco (suministrada por Gluco, Jenison, MI). Entonces la máquina inyectó las mezclas tanto A como B a una razón de 1:1 en una mezcladora estática para producir una mezcla homogénea en línea. Se inyectó inmediatamente la mezcla homogénea en línea en un molde de múltiples cavidades para rellenar a temperatura ambiental.

15 Se retiraron los moldes rellenos de la máquina y se transfirieron a un horno de Grieve (Grieve Corp., Round Lake, IL) para curar a 90°C durante ocho horas. Entonces, se permitió que los moldes se enfriaran hasta temperatura ambiente y se desmontaron para retirar los anillos. Se retiraron los orificios de entrada y salida y la rebaba de los anillos, que luego se recortaron antes del envasado en bolsas de aluminio termoselladas.

20 El procedimiento produjo un anillo intravaginal monolítico con una composición tal como se indica en la tabla 1, con un diámetro exterior de 55 mm, un diámetro interior de 38 mm y un diámetro de sección transversal de 8,5 mm (tal como se representa en la figura 1).

25 Se determinó el perfil de disolución *in vitro* del anillo intravaginal usando un agitador orbital que contenía 250 ml de SDS 0,008 M a 37°C a 50 rpm. Estos resultados se indican en la figura 5. Cuando se administra al tracto vaginal de una paciente, el anillo intravaginal libera de 10 mg/día a 30 mg/día de progesterona a lo largo de 7 días.

Tabla 1: Composición del anillo intravaginal monolítico del ejemplo 1

	(masa/g)	(% en peso del anillo)
Progesterona micronizada	1,8	20
Aceite mineral	0,45	5
Parte A de MED-4840	3,375	37,5
Parte B de MED-4840	3,375	37,5
Total	9,000	100

30 Se llevó a cabo un estudio farmacodinámico para comparar un anillo intravaginal del ejemplo 1 con un gel vaginal de progesterona para el reemplazo de la fase lútea.

35 Este fue un estudio farmacodinámico de un solo centro, abierto, aleatorizado, con control activo y comparativo para evaluar un única dosis de progesterona, administrada mediante anillo vaginal, para transformación endometrial y reemplazo de la fase lútea resultantes. El estudio tenía 2 ramas de tratamiento. Un investigador incluyó y aleatorizó 20 mujeres elegibles con edades de 18-50, con 10 mujeres por rama de tratamiento (se aleatorizaron 21 pacientes y una paciente abandonó la rama de tratamiento con gel vaginal cuando se halló que tenía displasia cervical en su citología vaginal). La duración global del estudio para cada paciente fue de aproximadamente 1,5 meses. La demografía de las pacientes se muestra en la tabla 2.

40 Tabla 2: Demografía de las pacientes

	Ciclo simulado		Ciclo de ET	
	Anillo vaginal de progesterona N=10	Gel vaginal de progesterona N=11	Anillo vaginal de progesterona N=5	Gel vaginal de progesterona N=4
Raza: Afroamericana	2(20,0%)	3(27,3%)	1(20,0%)	0(0,0%)
Caucásica	8(80,0%)	8(72,7%)	4(80,0%)	4(100%)
Edad (años): Media (DE)	41,0(5,42)	39,1(6,12)	43,0(3,39)	39,8(7,23)
Mín./Máx.	30,0/47,0	30,0/49,0	38,0/47,0	33,0/50,0
Índice de masa corporal (kg/m ²): Media (DE)	27,7(4,84)	27,5(6,73)	25,4(2,0)	25,2(3,63)
Mín./Máx.	21,7/36,9	19,6/40,5	23,2/27,5	20,2/28,4

45 Todas las pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión tal como se especifica en el protocolo. La continuación de la participación en el estudio dependió de que la paciente cumpliera los requisitos del protocolo en la visita de aleatorización. La duración del estudio fue de 31 días más dos semanas de seguimiento tras el tratamiento. En los primeros 14 días, se administró pretratamiento con estradiol en un intento por generar una fase proliferativa del endometrio.

Las pacientes incluidas en el ciclo simulado recibieron anticonceptivos orales ("OCP") durante 2 semanas y un agonista de GnRH (Lupron®, TAP Pharmaceuticals, Chicago, IL) para suprimir la función ovárica. Se inició el tratamiento con agonista de GnRH el día 8 de los OCP en el ciclo precedente al ciclo simulado y/o de transferencia y se continuó hasta que se inició el tratamiento con parches de estradiol. Se determinó el régimen de estradiol según el protocolo de ciclo simulado del centro y/o el juicio del investigador clínico. Generalmente, se administró el pretratamiento con estradiol de manera gradual (0,2 mg los días 1-7, 0,3 mg los días 8-11 y 0,4 mg días los 12-14 cada dos días, parches Vivelle) para generar una fase proliferativa del endometrio.

Se aleatorizaron las pacientes con un grosor endometrial >6 mm de manera 1:1 para o bien recibir un anillo intravaginal de progesterona (10-30 mg/día, Duramed Research, Inc., Bala Cynwyd, PA) o bien un gel vaginal de progesterona (Crinone®, 180 mg/día, Columbia Laboratories, Inc., Livingston, NJ) y se les enseñó a administrarse el producto. Se administró un anillo intravaginal de progesterona de 10-30 mg/día (velocidad de liberación *in vitro*) o gel vaginal de progesterona (180 mg/día), junto con estradiol (según el protocolo del centro, por ejemplo, 0,2 mg/día), a lo largo de los siguientes 18 días para transformar el endometrio en la fase secretora. Se reemplazó el anillo intravaginal de progesterona una vez en el día 8, mientras que se administró el gel vaginal dos veces al día durante los 18 días completos de dosificación con progesterona. Se recogieron muestras de progesterona y estradiol en suero en el día del ciclo 0, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 25, 28 y 31. Se realizó una biopsia endometrial en el día del ciclo 25 ó 26 y se realizó fechado endometrial según Noyes *et al.*, Fertil. Steril., 1:3-25 (1950). Se determinó el cumplimiento del anillo intravaginal en cada visita de estudio. Se realizó colposcopia vaginal en la selección y en el día del ciclo 31 para determinar si había posible irritación del cuello uterino o de la vagina.

Los objetivos del estudio fueron determinar en mujeres con agonadismo clínico o inducido médicamente (a las que se les administró el anillo intravaginal) (a) la proporción de pacientes con transformación endometrial adecuada (en la biopsia endometrial) tal como se determina mediante fechado histológico endometrial, (b) los niveles de progesterona y estradiol en el suero obtenido de las pacientes, y (c) la seguridad y tolerabilidad de progesterona administrada mediante un anillo intravaginal en comparación con un gel vaginal de progesterona. El estudio se realizó en veinte pacientes con un endometrio preparado con estrógenos.

Las pacientes fueron mujeres con edades de 18-50 años con agonadismo clínico o inducido médicamente que eran elegibles para la donación de ovocitos. Las pacientes con una historia de más de dos ciclos de donación de óvulos fallidos, cirugía uterina significativa previa, histerectomía o patología uterina clínicamente significativa se excluyeron del estudio.

Se administró el anillo intravaginal del ejemplo 1 al paciente, y la duración del régimen de dosificación duró 18 días, en el que el anillo intravaginal se reemplazó una vez en el periodo de 18 días, en el día 8. En pacientes a los que se les administró el gel vaginal de progesterona, la aplicación vaginal de 180 mg/día durante 18 días se dosificó a 90 mg dos veces al día.

La medida de eficacia primaria fue la presencia o ausencia de transformación endometrial secretora adecuada tal como se determina mediante biopsia en el día del ciclo o bien 25 o bien 26. Se calculó la proporción de pacientes que tenían una biopsia en fase y transformación endometrial secretora adecuada determinada por el fechado histológico del endometrio, tal como se define por los resultados de pruebas histológicas. El anillo intravaginal del ejemplo 1 transformó adecuadamente el endometrio en la fase secretora en 8 de 10 pacientes mientras que el gel vaginal de 180 mg/día lo hizo en 10 de 10 pacientes.

Sin embargo, factores externos adicionales pueden haber contribuido al fracaso en las dos pacientes que no presentaron transformación endometrial. Una paciente tenía un endometrio no fechable; predominantemente inactivo con metaplasia tubárica, pero que mostraba pequeños focos de agotamiento secretor, lo que sugiere una respuesta orgánica final desigual al medio hormonal (es decir, maduración irregular). Se encontró un mioma uterino en la cirugía tras el estudio, lo que podría haber afectado al riego sanguíneo al endometrio. Tras la cirugía, la paciente se sometió a un ciclo simulado con progesterona micronizada de 200 mg tres veces al día y se sometió a una biopsia que mostró una transformación adecuada. La misma paciente se sometió a una IVF con óvulo de donante usando progesterona micronizada que dio como resultado una β hCG negativa. La paciente está considerando un intento más de FVF con un óvulo de donante. El segundo paciente era una mujer de 37 años de edad con disgenesia gonadal (ovarios rudimentarios y fallo ovárico) y sin menstruaciones desde el nacimiento que presentaba un endometrio secretor inactivo y agotado mixto; características que favorecieron una fase secretora tardía, pero no fue posible un fechado preciso. Este paciente se seleccionó dos veces para el estudio, y después del primer pretratamiento con estradiol tenía un revestimiento endometrial <6 mm. Se permitió que la paciente se volviera a seleccionar para el estudio; y después de la segunda selección y el pretratamiento con estradiol, la paciente tenía un revestimiento endometrial >6 mm. Tras el estudio, la paciente se sometió a un ciclo simulado con progesterona IM, y se sometió a una biopsia que mostró una transformación adecuada. Este mismo paciente se sometió a una IVF con óvulo de donante usando progesterona EVI (50 mg) que dio como resultado una β hCG positiva y un embarazo en curso con parto.

Los niveles de estradiol en suero en el grupo de tratamiento con anillo intravaginal fueron comparables con los del grupo con Crinone®, mientras que los niveles de progesterona en suero en el grupo de tratamiento con anillo

intravaginal fueron, en promedio, menores que los de Crinone® (6,02 ng/ml frente a 14,18 ng/ml). Los niveles de estradiol en suero de los grupos de tratamiento en diversos puntos de tiempo se muestran a continuación en la tabla 3 y de manera esquemática en la figura 3. Los niveles de progesterona en suero de los grupos de tratamiento en diversos puntos de tiempo se muestran a continuación en la tabla 4 y de manera esquemática en la figura 4.

5

Tabla 3: Niveles de estradiol en suero y cambios durante el estudio

	-- Anillo vaginal de progesterona --				-- Gel vaginal de progesterona al 8%--				----- Total -----			
	N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)		N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)		N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)	
Estradiol (ng/ml)												
Inicio	10	19.8 (16.29)	10.0 (10.0, 61.0)		10	32.4 (44.61)	10.0 (10.0, 152.0)		20	26.1 (33.32)	10.0 (10.0, 152.0)	
Día del ciclo 14	10	280.4 (91.69)	264.0 (172.0, 410.0)		10	345.1 (100.85)	339.0 (232.0, 498.0)		20	312.8 (99.50)	304.0 (172.0, 498.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 14	10	260.6 (86.82)	242.5 (162.0, 394.0)		10	312.7 (121.15)	318.5 (110.0, 488.0)		20	286.7 (106.01)	277.5 (110.0, 488.0)	
Día del ciclo 15	10	229.0 (145.69)	205.0 (108.0, 616.0)		10	283.0 (111.48)	274.5 (141.0, 453.0)		20	256.0 (129.26)	208.5 (108.0, 616.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 15	10	209.2 (148.51)	180.0 (98.0, 606.0)		10	250.6 (118.12)	201.5 (112.0, 443.0)		20	229.9 (132.31)	181.5 (98.0, 606.0)	
Día del ciclo 16	10	188.2 (93.35)	160.5 (61.6, 346.0)		10	229.9 (102.28)	207.5 (65.9, 408.0)		20	209.0 (97.68)	192.0 (61.6, 408.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 16	10	168.4 (87.00)	150.5 (50.0, 293.0)		10	197.5 (112.30)	188.0 (25.0, 398.0)		20	182.9 (98.91)	169.0 (25.0, 398.0)	
Día del ciclo 18	10	198.2 (74.44)	199.5 (84.1, 322.0)		10	232.9 (145.87)	186.5 (102.0, 501.0)		20	215.6 (114.11)	198.0 (84.1, 501.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 18	10	178.4 (71.55)	172.0 (61.1, 296.0)		10	200.5 (159.59)	176.5 (-50.0, 491.0)		20	189.5 (120.90)	172.0 (-50.0, 491.0)	
Día del ciclo 21	10	216.5 (139.59)	167.5 (64.8, 496.0)		10	186.6 (82.09)	172.5 (66.0, 351.0)		20	201.5 (112.50)	167.5 (64.8, 496.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 21	10	196.7 (142.31)	143.0 (41.8, 486.0)		10	154.2 (96.53)	152.5 (13.0, 341.0)		20	175.4 (120.34)	152.5 (13.0, 486.0)	
Día del ciclo 22	10	221.0 (126.25)	184.0 (76.5, 504.0)		10	259.1 (86.13)	226.0 (187.0, 436.0)		20	240.0 (106.99)	201.5 (76.5, 504.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 22	10	201.2 (119.09)	174.0 (53.5, 478.0)		10	226.7 (95.57)	201.0 (74.0, 380.0)		20	213.9 (105.90)	183.0 (53.5, 478.0)	
Día del ciclo 23	10	236.8 (146.75)	157.5 (92.0, 514.0)		10	212.7 (79.13)	191.5 (135.0, 382.0)		20	224.8 (115.41)	172.5 (92.0, 514.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 23	10	217.0 (144.87)	141.0 (64.0, 504.0)		10	180.3 (75.48)	156.5 (106.0, 372.0)		20	198.7 (113.99)	151.5 (64.0, 504.0)	
Día del ciclo 25	10	190.5 (81.33)	169.0 (100.0, 355.0)		10	193.1 (145.48)	142.5 (63.8, 539.0)		20	191.8 (114.72)	154.5 (63.8, 539.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 25	10	170.7 (77.35)	156.5 (90.0, 329.0)		10	160.7 (123.48)	123.0 (53.8, 483.0)		20	165.7 (100.41)	135.0 (53.8, 483.0)	
Día del ciclo 28	10	223.7 (104.99)	184.0 (102.0, 418.0)		10	282.1 (158.28)	309.0 (88.9, 610.0)		20	252.9 (134.11)	212.0 (88.9, 610.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 28	10	203.9 (98.75)	174.0 (79.0, 392.0)		10	249.7 (153.35)	247.0 (78.9, 600.0)		20	226.8 (127.72)	192.5 (78.9, 600.0)	
Día del ciclo 31	10	124.2 (73.10)	123.0 (34.0, 296.0)		10	115.3 (63.02)	96.0 (47.0, 234.0)		20	119.7 (66.58)	112.5 (34.0, 296.0)	
	-- Anillo vaginal de progesterona --				-- Gel vaginal de progesterona al 8% --				----- Total -----			
	N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)		N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)		N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)	
Cambio desde el inicio hasta el día 31	10	104.4 (69.67)	96.0 (24.0, 270.0)		10	82.9 (54.81)	71.5 (17.0, 178.0)		20	93.6 (62.00)	79.5 (17.0, 270.0)	

10

Tabla 4: Niveles de progesterona en suero y cambios durante el estudio

	-- Anillo vaginal de progesterona --			-- Gel vaginal de progesterona al 8%--			----- Total -----			
	N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)	N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)	N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)	
Progesterona (ng/ml)										
Inicio	10	0.9 (0.71)	0.6 (0.2, 2.5)	10	0.9 (0.32)	0.9 (0.6, 1.6)	20	0.9 (0.53)	0.8 (0.2, 2.5)	
Día del ciclo 14	10	0.7 (0.33)	0.7 (0.1, 1.4)	10	0.8 (0.24)	0.8 (0.5, 1.2)	20	0.7 (0.28)	0.7 (0.1, 1.4)	
Cambio desde el inicio hasta el día 14	10	-0.2 (0.54)	-0.1 (-1.5, 0.5)	10	-0.1 (0.21)	-0.2 (-0.6, 0.2)	20	-0.2 (0.40)	-0.1 (-1.5, 0.5)	
Día del ciclo 15	10	5.2 (2.00)	4.7 (3.3, 9.0)	10	11.9 (6.48)	11.6 (3.6, 26.0)	20	8.5 (5.79)	6.6 (3.3, 26.0)	
Cambio desde el inicio hasta el día 15	10	4.3 (1.77)	3.4 (2.7, 7.3)	10	10.9 (6.46)	10.5 (2.6, 25.2)	20	7.6 (5.75)	5.8 (2.6, 25.2)	
Día del ciclo 16	10	5.6 (1.85)	5.6 (3.5, 9.2)	10	13.3 (3.95)	14.0 (5.8, 19.7)	20	9.4 (4.96)	8.5 (3.5, 19.7)	
Cambio desde el inicio hasta el día 16	10	4.7 (1.73)	4.5 (3.0, 8.5)	10	12.4 (3.89)	12.6 (5.2, 18.9)	20	8.5 (4.92)	7.3 (3.0, 18.9)	
Día del ciclo 18	10	6.7 (1.96)	7.1 (4.0, 9.5)	10	13.0 (4.76)	12.8 (6.9, 23.4)	20	9.8 (4.80)	8.7 (4.0, 23.4)	
Cambio desde el inicio hasta el día 18	10	5.8 (1.90)	5.7 (3.4, 8.9)	10	12.0 (4.79)	11.9 (6.3, 22.6)	20	8.9 (4.80)	7.7 (3.4, 22.6)	
Día del ciclo 21	10	6.6 (1.70)	5.9 (4.6, 9.4)	10	13.2 (4.81)	12.2 (7.4, 22.4)	20	9.9 (4.89)	8.7 (4.6, 22.4)	
Cambio desde el inicio hasta el día 21	10	5.7 (1.80)	5.2 (3.2, 8.8)	10	12.3 (4.77)	11.3 (6.8, 21.6)	20	9.0 (4.89)	7.7 (3.2, 21.6)	
Día del ciclo 22	10	6.5 (2.00)	6.2 (3.9, 9.7)	10	14.8 (6.02)	15.8 (6.6, 26.3)	20	10.6 (6.11)	8.7 (3.9, 26.3)	
Cambio desde el inicio hasta el día 22	10	5.5 (2.01)	5.0 (3.4, 8.5)	10	13.9 (6.00)	14.5 (6.0, 25.5)	20	9.7 (6.10)	7.9 (3.4, 25.5)	
Día del ciclo 23	10	6.5 (1.80)	6.5 (3.5, 9.3)	10	16.9 (10.31)	14.5 (7.2, 38.5)	20	11.7 (8.98)	7.9 (3.5, 38.5)	
Cambio desde el inicio hasta el día 23	10	5.6 (1.92)	5.3 (3.0, 8.7)	10	16.0 (10.33)	13.5 (5.9, 37.7)	20	10.8 (9.00)	7.2 (3.0, 37.7)	
Día del ciclo 25	10	5.7 (1.54)	5.8 (3.7, 7.8)	10	14.7 (6.37)	16.2 (5.4, 26.8)	20	10.2 (6.46)	7.1 (3.7, 26.8)	

	-- Anillo vaginal de progesterona --			-- Gel vaginal de progesterona al 8%--			----- Total -----		
	N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)	N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)	N	Media (est.)	Mediana (Min, Máx)
Cambio desde el inicio hasta el día 25	10	4.8 (1.48)	4.7 (3.1, 7.4)	10	13.8 (6.42)	15.2 (4.8, 26.0)	20	9.3 (6.47)	6.1 (3.1, 26.0)
Día del ciclo 28	10	5.7 (1.38)	6.0 (3.8, 8.0)	10	15.1 (7.19)	15.7 (6.2, 29.0)	20	10.4 (6.96)	6.9 (3.8, 29.0)
Cambio desde el inicio hasta el día 28	10	4.8 (1.46)	4.7 (3.2, 7.8)	10	14.2 (7.07)	15.0 (5.5, 27.7)	20	9.5 (6.91)	5.9 (3.2, 27.7)
Día del ciclo 31	10	5.7 (1.52)	5.5 (3.2, 8.1)	10	14.7 (6.54)	14.4 (3.7, 27.3)	20	10.2 (6.51)	7.7 (3.2, 27.3)
Cambio desde el inicio hasta el día 31	10	4.8 (1.52)	4.7 (2.6, 7.7)	10	13.7 (6.57)	13.8 (3.1, 26.5)	20	9.3 (6.52)	6.6 (2.6, 26.5)

Además, en este estudio, se observó que el anillo intravaginal era tan seguro como el gel vaginal, excepto por la observación de que la mayoría de las pacientes en el grupo de tratamiento con anillo intravaginal tuvo un leve sangrado/manchado vaginal hacia el final del tratamiento. Se muestra un resumen del sangrado/manchado intercurrente para los grupos de tratamiento y en pacientes individuales en las tablas 5 y 6, respectivamente.

Tabla 5: Sangrado/manchado vaginal durante el estudio para los grupos de tratamiento

Visita	Anillo vaginal de progesterona (N =10)	Gel vaginal de progesterona al 8% (N =11)	Total (N =21)
Pacientes totales con sangrado/manchado	9 (90,00)	5 (45,45)	14 (66,67)
Día del ciclo 25	5 (50,00)	4 (36,36)	9 (42,86)
Día del ciclo 26	4 (40,00)	3 (27,27)	7 (33,33)
Día del ciclo 27	4 (40,00)	1 (9,09)	5 (23,81)
Día del ciclo 28	6 (60,00)	0 (0,00)	6 (28,57)
Día del ciclo 29	8 (80,00)	0 (0,00)	8 (38,10)
Día del ciclo 30	9 (90,00)	0 (0,00)	9 (42,86)
Día del ciclo 31	7 (70,00)	0 (0,00)	7 (33,33)

Tabla 6: Resumen de sangrado/manchado vaginal intercurrente en pacientes individuales

n.º de paciente	Fármaco de estudio	¿Sangrado vaginal antes de la biopsia?	Resultados de la biopsia endometrial		¿Sangrado vaginal después de la biopsia pero antes de la visita 9 (día del ciclo)	¿Sangrado vaginal en/después de la visita 9 (día del ciclo 28)?	AA notificados
			Fase	Día del ciclo mediante fechado histológico			

ES 2 648 640 T3

					28)?		
0103	VR		Secretora	23			Metrorragia, onicomycosis
0105	VR		Inactiva	N/A			Metrorragia, mialgia
0107	VR		Secretora	23	manchado ligero	manchado ligero	Metrorragia, molestia en las extremidades
0109	VR		Secretora	24	manchado ligero	manchado ligero	Metrorragia, dismenorrea
0113	VR		Secretora	23			Metrorragia
0114	VR		Secretora	25	manchado ligero		Metrorragia, nasofaringitis
0123	VR	Día del ciclo 21, escasa cantidad de mucosa de coloración rosada en VR	Patrón mixto	N/A			Flujo vaginal, infección de las vías respiratorias altas (IVRA), irritación cutánea
0124	VR		Secretora	25**	manchado ligero		Metrorragia
0127	VR		Secretora	23	manchado rojo/marrón		Metrorragia, náuseas
0129	VR		Secretora	25	manchado		Metrorragia, IVRA, dolor de oídos, malestar en las mamas, complicación tras el procedimiento
0102	Gel		Secretora	25	de moderado a abundante		N/A
0106	Gel		Secretora	23	manchado ligero		Dolor pélvico, cefaleas sinusales, dolor faringolaríngeo
0108	Gel		Secretora	23			Náuseas
0111	Gel	Antes de la visita 1, de moderado a abundante	Secretora	24	manchado ligero		Cefaleas, IVRA
0115	Gel		Secretora	25			IVRA, erosión cervical uterina, erosión vaginal
0122	Gel	Antes de la visita 0 durante el tratamiento previo con estradiol (moderada)	Secretora	24	manchado ligero		Metrorragia, cefalea, hemorragia de privación, dismenorrea
0125	Gel		Secretora	25			Malestar vulvovaginal, dolor abdominal, complicación tras el procedimiento

0126	Gel		Secretora	25	una sangre seca espec.	Malestar en las mamas, pólipo cervical, dolor abdominal
0128	Gel		Secretora	24	manchado ligero	Dolor abdominal, complicación tras el procedimiento
0130	Gel		Secretora	24		Dolor de la región abdominal inferior

*El centro notificó casos de sangrado vaginal después de la biopsia por medio de correo electrónico o teléfono; el sangrado vaginal después de la biopsia no se consideró un AA, puesto que es un resultado esperado del procedimiento; por tanto, la información anterior no se registró en los CRF, ni se introdujo en la base de datos

5

**decidualización irregular del estroma que da un intervalo de apariciones de desde POD 8 hasta POD 11

Se invitó a las pacientes con transformación endometrial secretora adecuada en el ciclo simulado, que habían aceptado un donante de ovocitos y se sincronizaron con este donante, a participar en un ciclo de transferencia embrionaria de seguimiento. Las pacientes se mantuvieron en el mismo tratamiento con progesterona para el que se habían aleatorizado en el ciclo simulado. Para las pacientes en el grupo con anillo intravaginal, se colocó un nuevo anillo intravaginal en el momento de la transferencia, y se programó que se reemplazara el anillo intravaginal semanalmente hasta que se realizó la prueba de embarazo 2 semanas después de la transferencia embrionaria. Las pacientes en el grupo de gel vaginal continuaron autoadministrándose el gel vaginal dos veces al día hasta 2 semanas después de la transferencia embrionaria. Si se detectó un embarazo, se continuó el reemplazo con estradiol durante un total de 8 semanas y la progesterona durante un total de 10 semanas después de la transferencia embrionaria. Se realizó una ecografía pélvica a las 8 semanas y 12 semanas para confirmar un embarazo clínico. El seguimiento de cualquier embarazo continuó hasta el parto.

10

15

20

Se valoraron los embarazos bioquímicos, embarazos clínicos (8 y 12 semanas de embarazo) y tasas de nacimientos vivos. Se definió un embarazo bioquímico como un aumento transitorio en los niveles de β hCG, seguido por una disminución. Se definió un embarazo clínico mediante la visualización de un saco gestacional con movimiento cardíaco fetal en la ecografía. La medida de eficacia primaria en el ciclo de transferencia embrionaria fue la tasa de embarazos clínicos a las 8 semanas de embarazo, donde la edad gestacional (duración del embarazo) en semanas se definió como que comenzaba 2 semanas antes de la transferencia embrionaria, lo que se correlacionaría en una mujer que ovula y tiene sus ciclos de manera normal con el primer día de su última menstruación. Las medidas de resultado secundarias en el ciclo de transferencia embrionaria incluyeron tasas de embarazos clínicos a las 12 semanas de embarazo y tasas de nacimientos vivos.

25

30

Un total de 11 pacientes dieron su consentimiento, sometiéndose 9 pacientes a una transferencia embrionaria. Hubo un total de 5 transferencias en el grupo de tratamiento con anillo intravaginal y 4 en el grupo de tratamiento con gel vaginal. De estas transferencias, 4 de 5 (el 80%) pacientes con anillo intravaginal y 1 de 4 (el 25%) pacientes con gel vaginal se quedaron embarazadas (confirmado 2 semanas después de la transferencia embrionaria) dando como resultado 4 partos a término completo y un par de gemelos que nacieron a las 34 semanas. Los resultados completos de los embarazos y recién nacidos vivos se explican resumidamente en la tabla 7. Los datos de pacientes individuales se muestran en la tabla 8. No hubo embarazos bioquímicos ni abortos espontáneos en las pacientes embarazadas. Una de las pacientes embarazadas con anillo intravaginal abandonó el estudio y se cambió a progesterona intramuscular debido al patrón de sangrado a las 9 semanas de embarazo (7 semanas después de la transferencia embrionaria).

35

40

Tabla 7: Embarazo bioquímico, embarazo clínico y tasas de nacimientos vivos

	Anillo vaginal de progesterona	Gel vaginal de progesterona	Todas las pacientes
Número de transferencias nuevas	5	4	9
Número de embriones transferidos	2	2	2
Embarazo bioquímico [N (%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abortos espontáneos [N (%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Embarazo clínico de 8 semanas [N (%)]	4 (80)	1 (25)	5 (56)
Embarazo clínico de 12 semanas [N (%)]	3* (60)	1 (25)	4* (44)
Nacimientos vivos [N (%)]	3* (60)	1 (25)	4* (44)

*Una paciente que se había quedado embarazada con el VR de progesterona abandonó el estudio en la semana 9 de embarazo debido a sangrado vaginal. Esta paciente se cambió a progesterona JtM y mantuvo el embarazo hasta un nacimiento vivo.

Tabla 8: Datos de pacientes individuales

N.º de paciente	Fármaco de estudio	¿Embarazo?	¿Calambres durante el estudio?	¿Manchado vaginal durante el estudio?	¿Sangrado vaginal durante el estudio?	AA notificados
0103	VR	Sí [se cambió a progesterona IM debido a sangrado vaginal; abandonó el estudio; nacimiento vivo]	ET + 24 días ET + 43 días ET + 44 días	ET + 24 días ET + 25 días ET + 26 días	ET + 46 días	Náuseas intermitentes; vómitos intermitentes; calambres pélvicos; manchado vaginal; sangrado vaginal; calambres abdominales del cuadrante inferior
0107	VR	No				Mareo; dolor de garganta
0109	VR	Sí (gemelos) [Completó el estudio]		ET + 9 días ET + 20 días ET + 21 días ET + 23 - 28 días ET + 30 - 41 días ET + 43 - 49 días	ET + 28 días ET + 29 días	Candidiasis vulvovaginal; manchado vaginal (notifica manchado progresivamente aumentado hacia el momento de cambio del anillo vaginal; cese del manchado cuando se inserta un nuevo anillo); diabetes gestacional; hipertensión leve; indigestión intermitente
0113	VR	Sí (gemelos) [Completó el estudio; sin manchado/sangrado notificados]				Náuseas intermitentes; indigestión intermitente; diarrea intermitente
0114	VR	Sí	ET + 34 días	ET + 34 días ET + 38 días ET + 40-47 días		Manchado vaginal; cefalea intermitente; insomnio; calambres pélvicos intermitentes; infección de las vías respiratorias altas
0102	Gel	No				Infección de las vías respiratorias altas
0106	Gel	No - abandonó antes de la transferencia embrionaria				Dolor de garganta
0115	Gel	No	ET + 2-9 días			Indigestión; herpes bucal; calambres pélvicos; presión pélvica; alergias estacionales; cefalea
0122	Gel	No	ET + 5-11 días			Cefalea intermitente; calambres de la región abdominal inferior intermitentes;

						infección de las vías respiratorias altas
0125	Gel	Sí [Completó el estudio]		ET + 41 días		Náuseas intermitentes; glándulas de la axila del brazo izquierdo inflamadas; dolorimiento de la axila izquierda; glándulas de la axila izquierda inflamadas; calambres de la región abdominal inferior; infección de las vías respiratorias altas; manchado vaginal

5 Los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento fueron similares entre los dos grupos de tratamiento, con unas pocas excepciones. Se notificaron más hallazgos vaginales/cervicales adversos y dolor abdominal en el grupo con gel vaginal, y se notificó más sangrado/manchado vaginal en el grupo de tratamiento con anillo vaginal. Se presenta un resumen de los acontecimientos adversos en la tabla 9.

Tabla 9: Acontecimientos adversos que se producen en > 1 paciente

	Ciclo simulado	
	Anillo vaginal N = 10	Gel vaginal N = 11
Cualquier acontecimiento adverso	10	9
Metrorragia	9	0
Dismenorrea	1	1
Eritema de cuello uterino	1	1
Complicación tras el procedimiento	1	2
Dolor abdominal	0	3
	Ciclo de transferencia embrionaria	
	Anillo vaginal N = 5	Gel vaginal N = 4
Cualquier acontecimiento adverso	5	3
Dispepsia	2	1
Náuseas	2	1
Dolor de la región abdominal inferior	1	2
Metrorragia	3	1
Dolor pélvico	2	1
Infección de las vías respiratorias altas	1	2
Cefalea	1	2

10 Hubo cuatro pacientes con hallazgos vaginales y/o cervicales adversos en el ciclo simulado; 3 en el grupo con gel vaginal y 1 en el grupo con anillo intravaginal. Los acontecimientos adversos vaginales/cervicales notificados para las pacientes con gel vaginal incluyeron úlcera facial, eritema, irritación vaginal externa, hallazgos extremadamente blancos, petequias, erosión cervical uterina y erosión vaginal con descamación superficial. Se notificó que la única paciente con VR con hallazgos vaginales/cervicales tenía eritema.

15 Durante el ciclo simulado, se esperaba sangrado/manchado vaginal en ambos grupos de tratamiento en el día de, y hasta 2 días después de la biopsia endometrial (días del ciclo 25-27). Ningún paciente en el grupo con gel vaginal notificó ningún sangrado/manchado vaginal de los días del ciclo 28-31, mientras que 9 de cada 10 pacientes lo hicieron en el grupo con anillo intravaginal (predominantemente manchado). Ninguna de las pacientes en el grupo con anillo intravaginal abandonó debido a sangrado/manchado durante el ciclo simulado. El sangrado/manchado en el grupo con anillo intravaginal se produjo principalmente cuando se usó un anillo intravaginal durante más de 7 días. El anillo intravaginal se diseñó como anillo de 7 días, y el segundo anillo intravaginal se dejó en su lugar durante 10 días en este estudio para evaluar el impacto de prolongar el uso del anillo más allá de los 7 días en caso de que el anillo se deje involuntariamente en su lugar durante periodos de tiempo más prolongados. El manchado vaginal para el grupo con anillo intravaginal se produjo o bien en el día o bien el día después en el que se cambiaría normalmente el anillo intravaginal (en o después del día del ciclo 28).

Dentro del grupo de tratamiento con anillo intravaginal, no hubo notificaciones de irritación, molestias o problemas con el acto sexual debido al anillo intravaginal. Además, no hubo abandonos debido a que el anillo se cayera. No

hubo acontecimientos adversos graves, abandonos debido a un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento o notificaciones de hemorragia vaginal durante el estudio.

En el ciclo de transferencia embrionaria, ninguna de las pacientes tuvo sangrado o manchado vaginal antes de la prueba de embarazo. De las 5 pacientes que lograron un embarazo, 4 estaban usando el anillo intravaginal y 1 usaba el gel vaginal. Tres de 4 tuvieron algo de sangrado o manchado vaginal durante el embarazo en el grupo de tratamiento con anillo intravaginal, empezando en los días 24-34 de transferencia embrionaria o a las 6-7 semanas de gestación. El manchado/sangrado empezó en el punto en el embarazo en el que los niveles de progesterona en suero estaban aumentando debido a la producción por los trofoblastos. Una de las 4 pacientes de tratamiento con anillo intravaginal embarazadas se cambió a progesterona intramuscular debido a un patrón de sangrado irregular a las 7 semanas (después de la transferencia embrionaria). Dos mujeres restantes tuvieron un manchado leve a las 6-7 semanas que no requirió ningún tratamiento. Las pacientes con gel vaginal no tuvieron sangrado o manchado vaginal antes o después de las pruebas de embarazo durante el periodo de tratamiento. Cabe destacar que el embarazo de gemelos se produjo en el grupo con anillo intravaginal y que esta paciente no experimentó manchado durante el embarazo.

Ejemplo 3

El anillo intravaginal del ejemplo 1 puede usarse en un estudio para comparar la eficacia del anillo intravaginal con respecto a un gel vaginal de progesterona para complementación de la fase lútea para la fecundación *in vitro*. Este estudio será en mujeres que se someten a fecundación *in vitro* con óvulos nuevos. Múltiples centros aleatorizarán aproximadamente 1300 mujeres elegibles en una proporción 1:1 a o bien un anillo intravaginal de progesterona o bien un gel vaginal de progesterona una vez al día. Se registrará la historia obstétrica pasada detallada, incluyendo número de embarazos, número de partos, abortos previos y embarazos ectópicos.

Los protocolos de supresión/estimulación ovárica serán un protocolo de regulación por disminución con Lupron® (acetato de leuprolida) con una combinación de FSH (hormona foliculoestimulante) y un producto que contiene LH para la estimulación (hormona luteinizante). La supresión tendrá lugar durante el ciclo antes del ciclo de transferencia embrionaria. Después de la supresión, la estimulación comenzará una vez se logre la regulación por disminución. La duración de la estimulación dependerá de cada paciente, los protocolos convencionales del centro y/o el juicio del investigador. Durante la estimulación, la paciente se monitorizará para determinar cuándo desencadenar la ovulación para la paciente con hCG (gonadotropina coriónica humana). La recuperación de óvulos se producirá aproximadamente 35-37 horas después de la administración de hCG y la transferencia embrionaria se producirá 3 ó 5 días después de la recuperación de óvulos. Se llevará a cabo una prueba de embarazo en suero 2 semanas después de la recuperación de óvulos. Las pacientes con una β hCG <5 mUI abandonarán el estudio. Las pacientes con una β hCG >5 mUI continuarán la dosificación con progesterona hasta las 12 semanas de embarazo, con una evaluación de las tasas de embarazos clínicos a las 8 y 12 semanas de embarazo. Todos los embarazos se seguirán hasta la finalización para determinar las tasas de nacimientos vivos. La duración del estudio global será de aproximadamente 10 meses para pacientes que se quedan embarazadas y dan a luz.

En cada caso, se les administrará a las pacientes o bien un anillo intravaginal de progesterona del ejemplo 1 o bien el gel vaginal de progesterona. En cada caso, el tratamiento con progesterona comenzará el día después de la recuperación de óvulos y continuará hasta la semana 12 de embarazo (10 semanas tras la recuperación de óvulos).

A una mitad de las participantes registradas se les administrará el anillo intravaginal del ejemplo 1, que se cambiará en un programa semanal, mediante lo cual el anillo intravaginal administrará entre 10 mg de progesterona a 30 mg de progesterona (liberación *in vivo*) a la paciente cada día durante siete días. De manera similar, para las pacientes a las que se les administra gel vaginal de progesterona, el tratamiento comenzará el día después de la recuperación de óvulos y continuará hasta la semana 12 de embarazo (10 semanas tras la recuperación de óvulos).

Los objetivos coprimarios en este estudio son la tasa de embarazos clínicos (es decir, visualización de un saco gestacional con movimiento cardiaco fetal presente en la ecografía) a las 8 semanas de embarazo (6 semanas después de la recuperación de óvulos) y a las 12 semanas de embarazo (10 semanas después de la recuperación de óvulos) usando el anillo intravaginal del ejemplo 1 o el gel vaginal de progesterona para proporcionar una complementación con progesterona. En este estudio, el embarazo se define como que empieza 2 semanas antes de la recuperación de óvulos. Los objetivos secundarios incluyen un estudio de la tasa de nacimientos vivos, tasa de cancelación de ciclos, tasa de abortos espontáneos, tasa de embarazos bioquímicos, tasa de embarazos ectópicos y la seguridad y tolerabilidad del anillo intravaginal del ejemplo 1.

CONCLUSIÓN

Todas las diversas realizaciones u opciones descritas en el presente documento pueden combinarse en todas y cualquier variación. Aunque la invención se ha demostrado y descrito particularmente en referencia a algunas realizaciones de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se han presentado únicamente a modo de ejemplo, y no como limitación, y que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por tanto, la amplitud y el alcance de la presente invención no

deben limitarse por ninguna de las realizaciones a modo de ejemplo descritas anteriormente, sino que deben definirse únicamente según las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Anillo intravaginal monolítico que comprende:
- 5 (a) progesterona en una concentración del 15% al 30% en peso total del anillo;
- (b) elastómero de polisiloxano en una concentración del 55% al 90% en peso total del anillo; y
- 10 (c) un hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o éster de glicerol de un ácido graso en una concentración del 0,1% al 10% en peso total del anillo,
- en el que la progesterona se libera del anillo vaginal a una velocidad constante durante hasta 18 días tras la administración a una paciente.
- 15 2. Anillo intravaginal según la reivindicación 1, en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero de polisiloxano.
3. Anillo intravaginal según la reivindicación 1, en el que el elastómero de polisiloxano es un elastómero de diorganopolisiloxano.
- 20 4. Anillo intravaginal según la reivindicación 3, en el que el elastómero de diorganopolisiloxano es elastómero de dimetilpolisiloxano.
5. Anillo intravaginal según la reivindicación 4, en el que el elastómero de dimetilpolisiloxano comprende además un agente de reticulación de dimetilmetilhidrogenopolisiloxano.
- 25 6. Anillo intravaginal según la reivindicación 1, en el que el elastómero de polisiloxano está bloqueado en los extremos con vinilo.
- 30 7. Anillo intravaginal según la reivindicación 1, en el que el hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o éster de glicerol de un ácido graso se selecciona de aceite mineral, aceite de silicona y combinaciones de los mismos.
8. Anillo intravaginal según la reivindicación 1, en el que la progesterona se libera a una velocidad constante durante hasta 7 días tras la administración a una paciente.
- 35 9. Anillo intravaginal según la reivindicación 8, en el que la progesterona se libera a una velocidad constante durante hasta 14 días tras la administración a una paciente.
- 40 10. Anillo intravaginal según la reivindicación 1, en el que la progesterona se libera del anillo intravaginal a de 10 mg/día a 40 mg/día *in vivo*.
11. Anillo intravaginal según la reivindicación 1, en el que la progesterona se libera del anillo intravaginal a de 10 mg/día a 30 mg/día *in vivo*.
- 45 12. Anillo intravaginal según la reivindicación 1, en el que la progesterona se libera del anillo intravaginal a de 15 mg/día a 25 mg/día *in vivo*.
- 50 13. Anillo intravaginal según la reivindicación 1, en el que el anillo intravaginal comprende:
- (a) del 15% al 25% en peso de la progesterona;
- (b) del 70% al 80% en peso de un elastómero de dimetilpolisiloxano; y
- 55 (c) del 1% al 10% en peso del hidrocarburo farmacéuticamente aceptable o ésteres de glicerol de un ácido graso,
- en el que la progesterona se dispersa homogéneamente en el elastómero, y en el que la progesterona se libera del anillo intravaginal monolítico durante hasta 18 días tras la administración a una paciente.
- 60

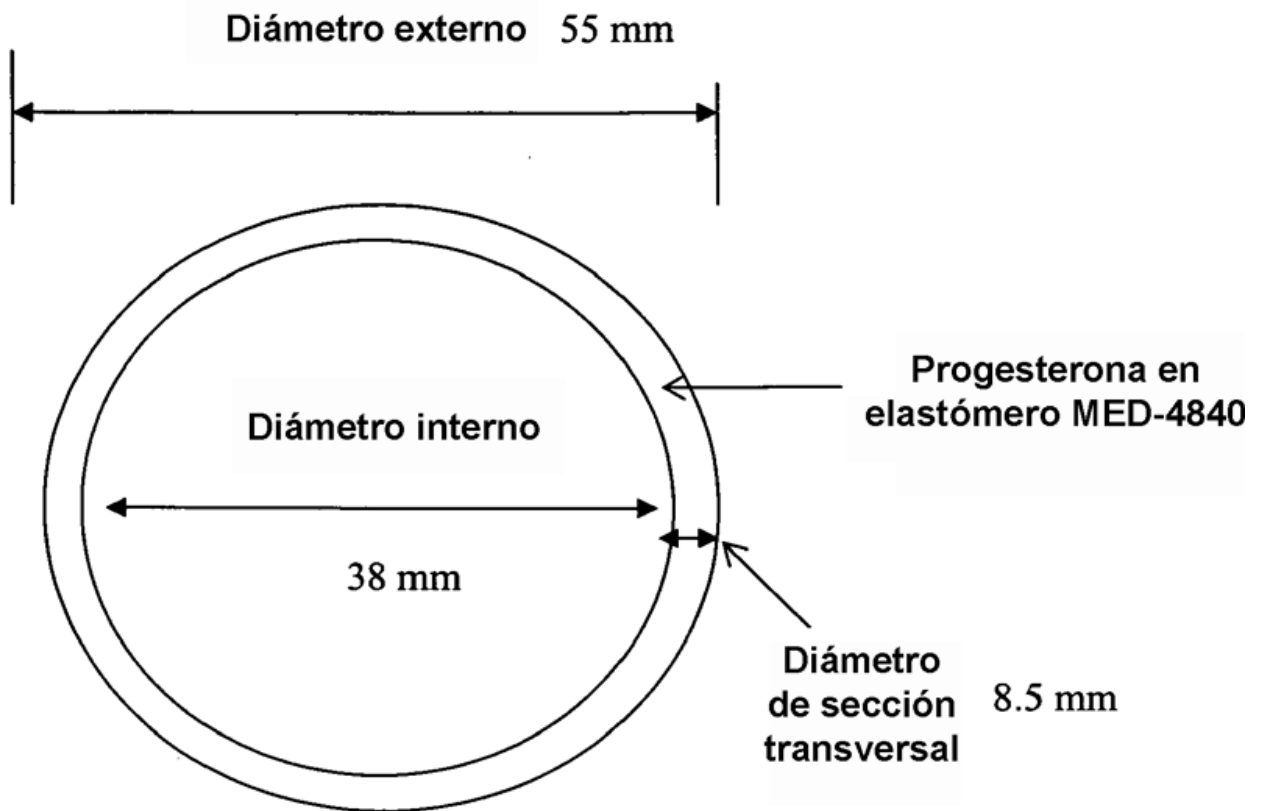


FIG. 1

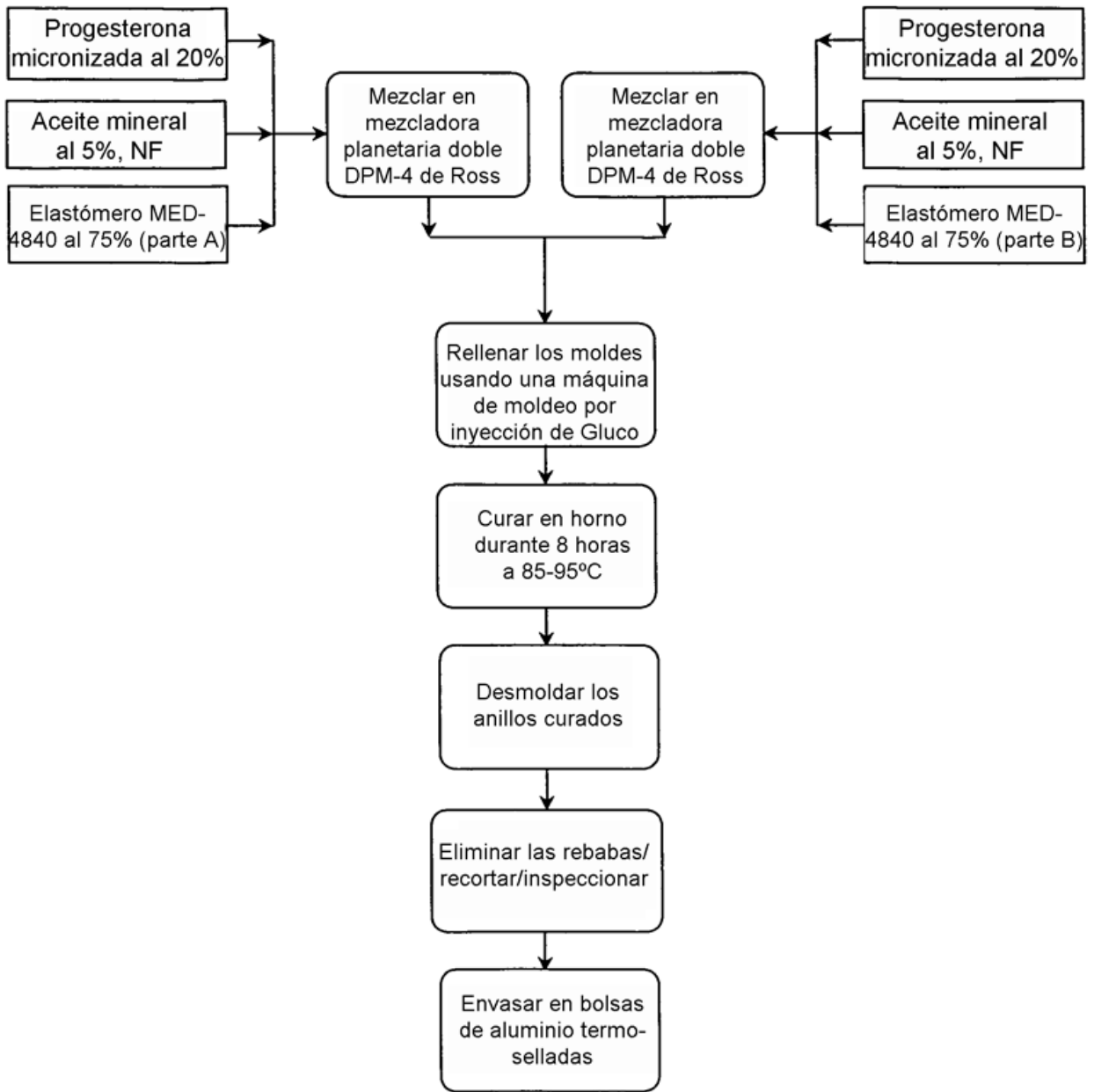


FIG. 2

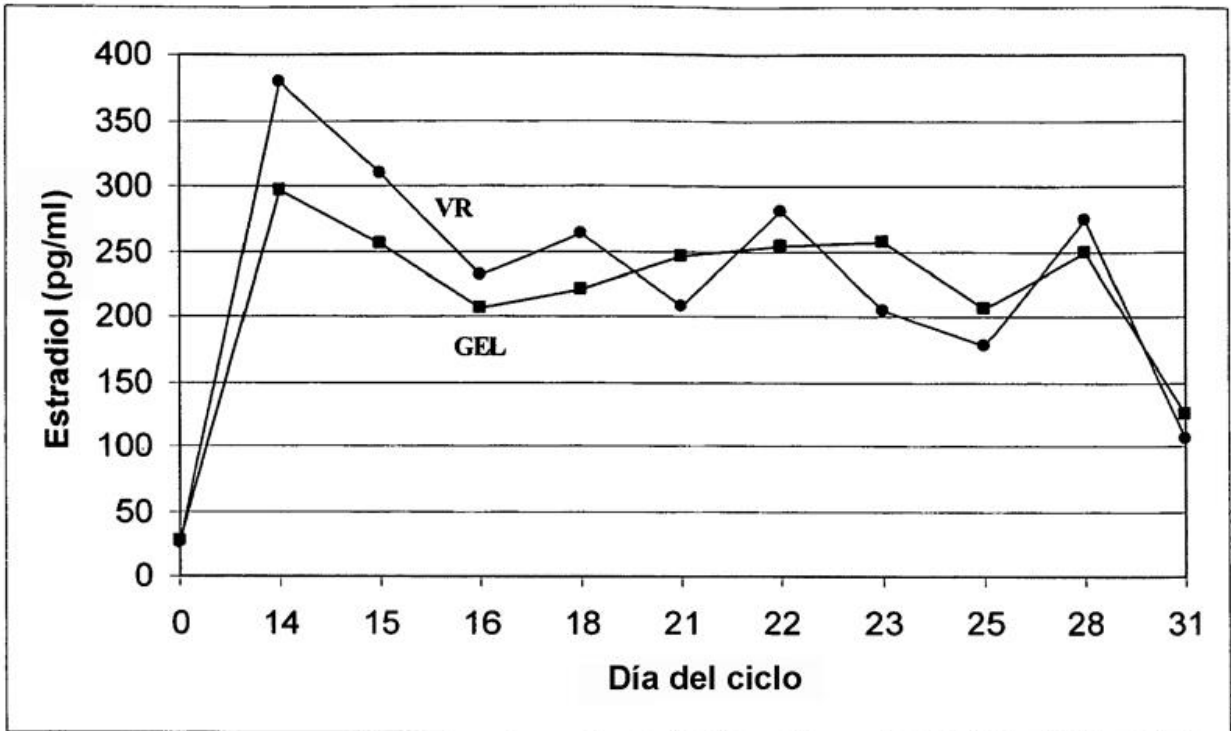


FIG. 3

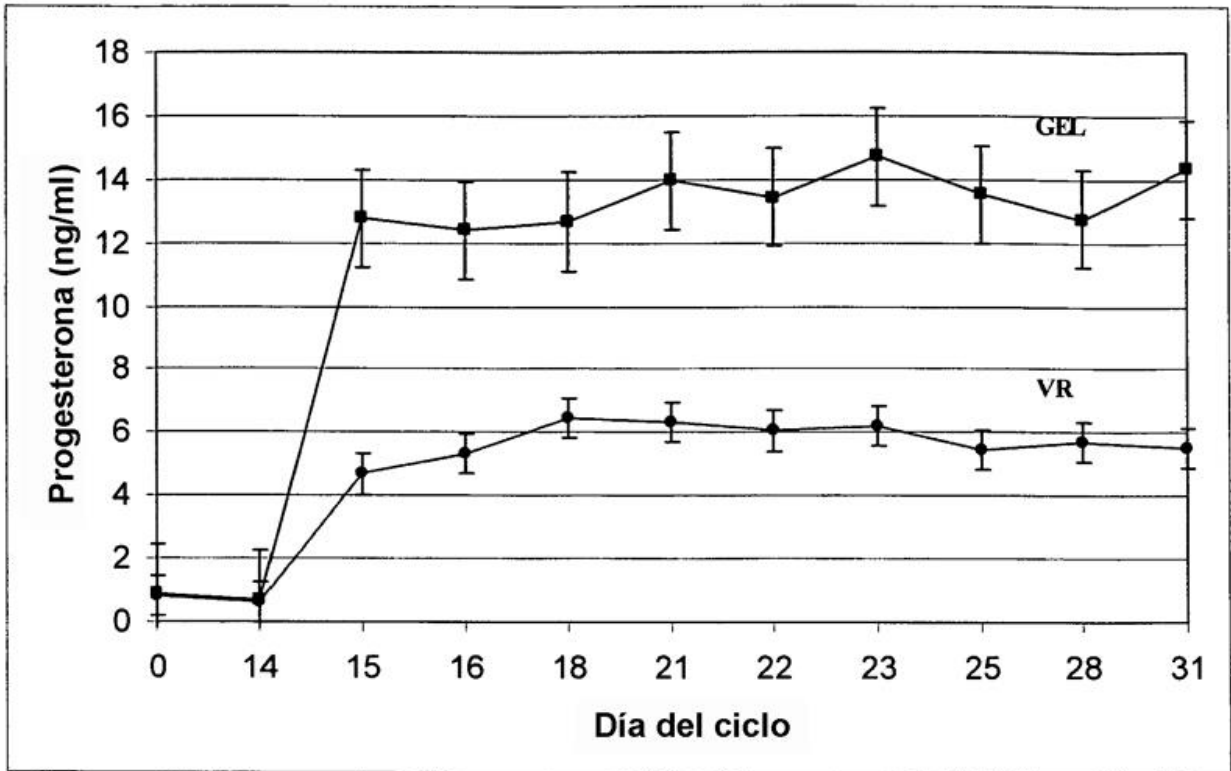


FIG. 4

Tiempo (día)	Cantidad liberada (mg/día)	% de DER
1	23.8	5.5
2	22.8	6.0
3	20.2	9.7
4	19.5	9.2
5	20.4	9.2
6	19.1	7.4
7	19.2	9.9

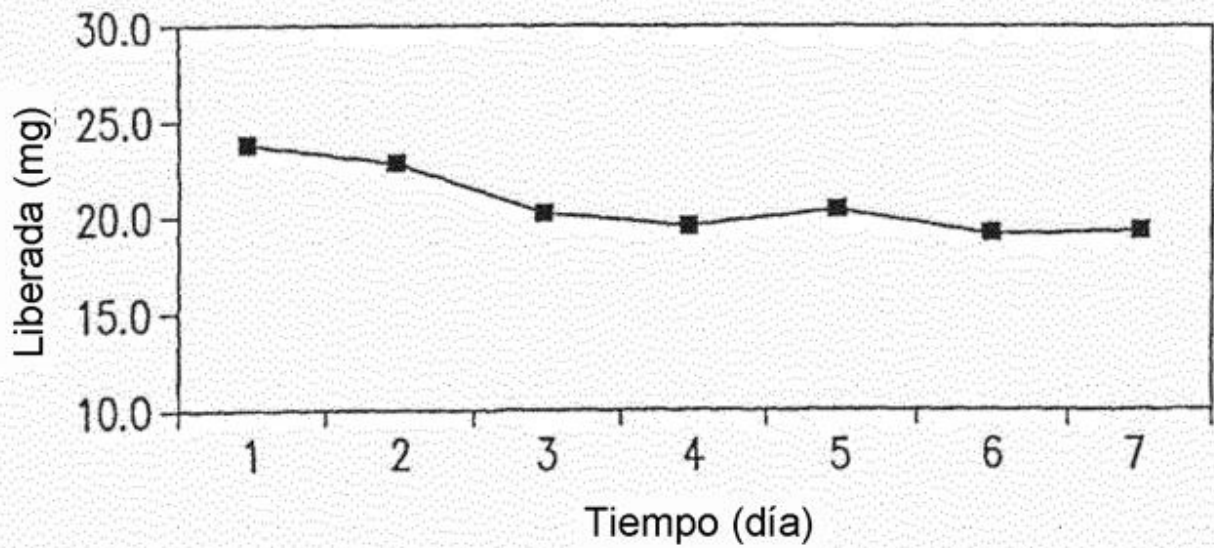


FIG.5